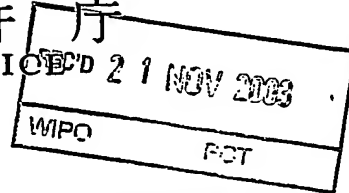


29.10.03

日 本 国 特 許 庁

JAPAN PATENT OFFICE



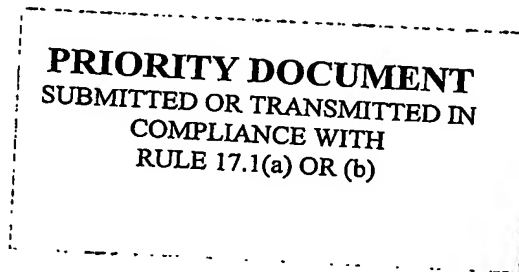
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2002年10月30日

出 願 番 号  
Application Number: 特願2002-315257  
[ST. 10/C]: [JP2002-315257]

出 願 人  
Applicant(s): 昭和電工株式会社

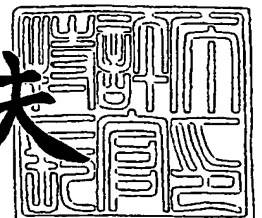


BEST AVAILABLE COPY

2003年 9月 1日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 SDP4366

【提出日】 平成14年10月30日

【あて先】 特許庁長官 太田 信一郎 殿

【国際特許分類】 A61K 9/70

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区扇町5-1 昭和電工株式会社  
特殊化学品事業部 生産・技術統括部内

【氏名】 石井 徹弥

【特許出願人】

【識別番号】 000002004

【住所又は居所】 東京都港区芝大門一丁目13番9号

【氏名又は名称】 昭和電工株式会社

【代表者】 大橋 光夫

【代理人】

【識別番号】 100081086

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町二丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所

【弁理士】

【氏名又は名称】 大家 邦久

【電話番号】 03(3669)7714

【代理人】

【識別番号】 100117732

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所

【弁理士】

【氏名又は名称】 小澤 信彦

【電話番号】 03(3669)7714

## 【代理人】

【識別番号】 100121050

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口第2ビル7階 大家特許事務所

## 【弁理士】

【氏名又は名称】 林 篤史

【電話番号】 03(3669)7714

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 043731

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0213106

【プルーフの要否】 要

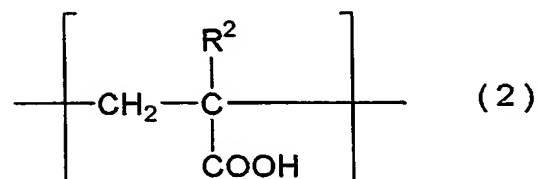
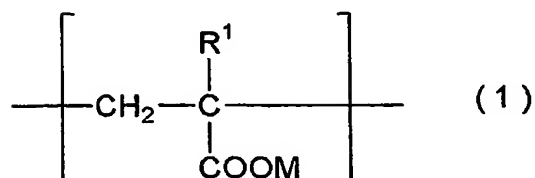
【書類名】 明細書

【発明の名称】 貼付剤用粘着剤組成物およびその製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 繰り返し単位が、一般式 (1) および (2)

【化 1】



(式中、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は、各々独立して、水素原子またはメチル基を表わし、Mは $\text{NH}_4^+$ またはアルカリ金属を表わす。)

で示され、(1) / (2) = 100 / 0 ~ 90 / 10 (モル比) である (メタ) アクリル酸系重合体 (A)、水 (B)、多価アルコール (C) およびアルミニウム化合物 (D) を含有し、水 (B) の含有量が 5 ~ 30 質量%であることを特徴とする貼付剤用粘着剤組成物。

【請求項 2】 多価アルコールが三価以上のアルコールである請求項 1 記載の貼付剤用粘着剤組成物。

【請求項 3】 多価アルコールがグリセリンである請求項 2 記載の貼付剤用粘着剤組成物。

【請求項 4】 多価アルコールの含有量が組成物全量に対して 40 ~ 94.5 質量%である請求項 1 に記載の貼付剤用粘着剤組成物。

【請求項 5】 アルミニウム化合物として水溶性のアルミニウム化合物および水酸化アルミナ・マグネシウムを併用する請求項 1 記載の貼付剤用粘着剤組成物。

【請求項 6】 アルミニウム化合物の含有量が組成物全量に対して 0.01 ~ 20 質量%である請求項 1 記載の貼付剤用粘着剤組成物。

【請求項 7】 さらに、多価アルコールと親和性の高い高分子化合物 (E) を含有する請求項 1 記載の貼付剤用粘着剤組成物。

【請求項 8】 多価アルコールと親和性の高い高分子化合物 (E) が、カルボキシビニルポリマー、N-ビニルアセトアミド-アクリル酸ナトリウム共重合体およびポリビニルスルホン酸カルボキシビニルポリマーから選択される少なくとも一種である請求項 7 記載の貼付剤用粘着剤組成物。

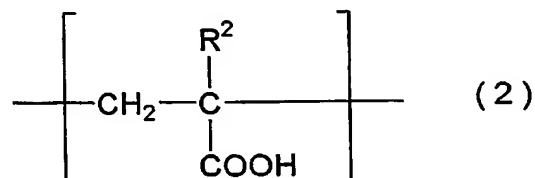
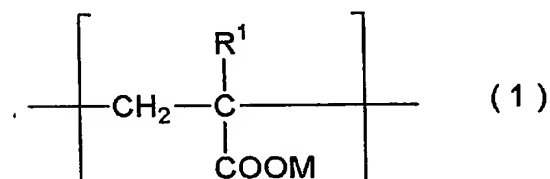
【請求項 9】 多価アルコールと親和性の高い高分子化合物の含有量が、組成物全量に対して 0.01～20 質量%である請求項 7 または 8 記載の貼付剤用粘着剤組成物。

【請求項 10】 薬効成分としてジクロフェナクナトリウムを含有する請求項 1 乃至 9 記載の貼付剤用粘着剤組成物。

【請求項 11】 薬効成分としてカプサイシンを含有する請求項 1 乃至 9 記載の貼付剤用粘着剤組成物。

【請求項 12】 繰り返し単位が、一般式 (1) および (2)

【化 2】



(式中の記号の意味は請求項 1 の記載に同じ。)

で示され、(1) / (2) = 100 / 0～90 / 10 (モル比) である (メタ) アクリル酸系重合体 (A)、水 (B)、多価アルコール (C)、アルミニウム化合物 (D) を必須成分とし、所望により多価アルコールと親和性の高い高分子化合物 (E) を含有し、水 (B) の含有量が 5～30 質量%である貼付剤用粘着剤組成物の製造方法において、(メタ) アクリル酸系重合体 (A) と多価アルコール (C) の水 (B) 溶液とをそれらの総質量における水分濃度 50% 以上として

混合し、その後残りの成分（残りの多価アルコール（C）、アルミニウム化合物（D）および所望により高分子化合物（E））を添加混合し、水分の濃度を5～30％に調整していくことを特徴とする貼付剤用粘着剤組成物の製造方法。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【0001】

#### 【発明の属する技術分野】

本発明は貼付剤用粘着剤に関する。さらに詳しく言えば、経皮吸収型外用剤に用いられる、（メタ）アクリル酸系重合体および経皮吸収性薬物を高濃度の多価アルコール水溶液に分散もしくは溶解してなる放出特性、粘着性に優れ、かつ安全性の高い貼付剤用粘着剤およびその製造方法に関するものである。

##### 【0002】

#### 【従来の技術】

近年、医療用としての口腔粘膜用製剤、経皮吸収用製剤等において多価アルコール等のアルコール類が薬物の溶解性および経皮吸収性を高めることが確かめられてきている。そこで、貼付剤にアルコール類を高濃度含有せしめることが課題となっている。

##### 【0003】

一般に貼付剤はプラスター剤やテープ剤といった非水系製剤とパップ剤のような含水系の2種類に分けられる。非水系製剤の粘着剤には、アクリル系のものやゴム系のものが使用されているが、薬物の経皮吸収性は良好であるものの、その粘着性の強さから皮膚に対する刺激性が大きく、とくに繰り返し貼る必要のある薬物には適用が困難であった。また粘着剤に親水性がないために汗や体液などにより剥がれやすく、皮膚と製剤の間に隙間が生じ、結果として薬物の吸収性が落ちてしまっていた。さらにアクリル系の高分子は依然として残留モノマーの毒性の問題が残されており、とりわけ皮膚に貼付する場合、残留モノマーの皮膚刺激性が生じていた（例えば、非特許文献1）。

##### 【0004】

#### 【非特許文献1】

日本接着学会誌, 27, 526 (1991)

## 【0005】

一方、含水系製剤は一般にトラガントガム、アラビアゴム、カラギーナン、デユランガム、アルギン酸ナトリウム、マンナン、ゼラチンなどの天然の水溶性高分子、ポリアクリル酸またはポリメタクリル酸塩、ポリビニルアルコール、ポリアクリルアミド等の合成高分子を用い、これに多価アルコールなどの保湿剤等を配合して構成されている。これら粘着剤基材は親水性であるがために皮膚への刺激性は少なく長期の適用に適しているといえるが、粘着性に乏しく、また基本的に皮膚から吸収される薬物は親油性のものが多く、水含有量の多い本製剤中においては薬物が溶解しにくいため、結果として吸収性が劣っていた。さらに加水分解されやすい薬物などには経時での薬物の安定性の確保が困難であった。

## 【0006】

かかる問題を回避するため、例えば、特許文献1においてはポリアクリル酸を多価アルコールに溶解し、それをメタケイ酸アルミン酸マグネシウムにより架橋するものが提案されている。

## 【0007】

## 【特許文献1】

特開平4-178323号公報

## 【0008】

ポリアクリル酸は親水性があり刺激性は少ないことが予想できるものの、実質的に水を含まないためアルミニウムとカルボキシル基との架橋反応がほとんど進行せず、べたつきや皮膚へのいわゆる「糊のこり」が生じ使用感が著しく悪かった。さらにポリアクリル酸はグリセリンに溶解するものの、その増粘性は低く、結果として粘着力を高くするのは困難であった。

## 【0009】

また、特許文献2においては特定の一般式で示されるポリアクリル酸および／または同じく特定の一般式で示されるポリメタクリル酸の1価の塩とポリアクリル酸および／またはポリメタクリル酸を所定量のアルミニウム塩およびアルコールから構成された貼付剤基材が示されている。しかしながらここに示されている

ポリマーのアルコール親和性は低く、アルコール濃度が高くなるに従いポリマーが凝集してさらには析出するために粘性が発現せず、結果として粘着力が発現しなかった。

【0010】

【特許文献2】

特開平6-128151号公報

【0011】

【発明が解決しようとする課題】

かかる実情から、本発明は上述の従来技術の課題を解決し、被着体への粘着性が良好で、皮膚への刺激性が少なくしかも離漿液が生じること無く、単純な組成で調整が容易な薬物の経皮吸収性の高い貼付剤用粘着剤を提供することにある。

【0012】

【課題を解決するための手段】

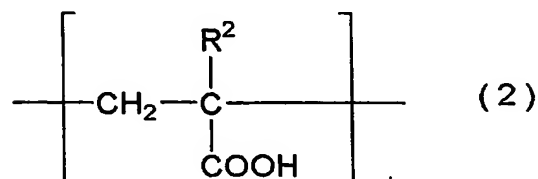
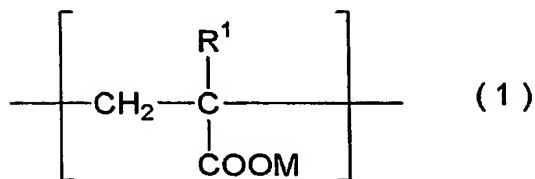
この様な実情に鑑み、鋭意検討を重ねた結果、特定の（メタ）アクリル酸系重合体またはそれらの共重合体および多価アルコールを主成分とすることにより、貼付剤用粘着剤中の水の含有量を実質的に30質量%以下にすることが可能となり、それを用いた貼付剤用粘着剤が優れた経皮吸収性を有することを見出した。

【0013】

すなわち、本発明は以下の貼付剤用粘着剤組成物およびその製造方法に関する。

1. 繰り返し単位が、一般式（1）および（2）

【化3】





(式中、 $R^1$ および $R^2$ は、各々独立して、水素原子またはメチル基を表わし、 $M$ は $NH_4^+$ またはアルカリ金属を表わす。)

で示され、(1)/(2) = 100/0 ~ 90/10 (モル比) である (メタ) アクリル酸系重合体 (A)、水 (B)、多価アルコール (C) およびアルミニウム化合物 (D) を含有し、水 (B) の含有量が 5 ~ 30 質量%であることを特徴とする貼付剤用粘着剤組成物。

2. 多価アルコールが三価以上のアルコールである前記 1 記載の貼付剤用粘着剤組成物。

3. 多価アルコールがグリセリンである前記 2 記載の貼付剤用粘着剤組成物。

4. 多価アルコールの含有量が組成物全量に対して 40 ~ 94.5 質量%である前記 1 に記載の貼付剤用粘着剤組成物。

5. アルミニウム化合物として水溶性のアルミニウム化合物および水酸化アルミナ・マグネシウムを併用する前記 1 記載の貼付剤用粘着剤組成物。

6. アルミニウム化合物の含有量が組成物全量に対して 0.01 ~ 20 質量%である前記 1 記載の貼付剤用粘着剤組成物。

7. さらに、多価アルコールと親和性の高い高分子化合物 (E) を含有する前記 1 記載の貼付剤用粘着剤組成物。

8. 多価アルコールと親和性の高い高分子化合物 (E) が、カルボキシビニルポリマー、N-ビニルアセトアミド-アクリル酸ナトリウム共重合体およびポリビニルスルホン酸カルボキシビニルポリマーから選択される少なくとも一種である前記 7 記載の貼付剤用粘着剤組成物。

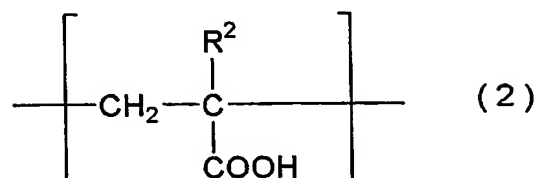
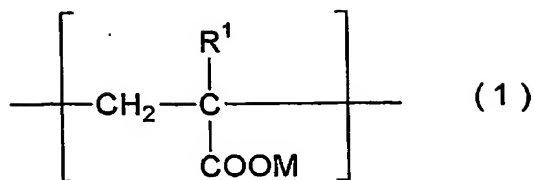
9. 多価アルコールと親和性の高い高分子化合物の含有量が、組成物全量に対して 0.01 ~ 20 質量%である前記 7 または 8 記載の貼付剤用粘着剤組成物。

10. 薬効成分としてジクロフェナクナトリウムを含有する前記 1 乃至 9 記載の貼付剤用粘着剤組成物。

11. 薬効成分としてカプサイシンを含有する前記 1 乃至 9 記載の貼付剤用粘着剤組成物。

12. 繰り返し単位が、一般式 (1) および (2)

## 【化4】



(式中の記号の意味は前記1の記載に同じ。)

で示され、(1) / (2) = 100 / 0 ~ 90 / 10 (モル比) である (メタ) アクリル酸系重合体 (A)、水 (B)、多価アルコール (C)、アルミニウム化合物 (D) を必須成分とし、所望により多価アルコールと親和性の高い高分子化合物 (E) を含有し、水 (B) の含有量が 5 ~ 30 質量% である貼付剤用粘着剤組成物の製造方法において、(メタ) アクリル酸系重合体 (A) と多価アルコール (C) の水 (B) 溶液とをそれらの総質量における水分濃度 50 % 以上として混合し、その後残りの成分 (残りの多価アルコール (C)、アルミニウム化合物 (D) および所望により高分子化合物 (E)) を添加混合し、水分の濃度を 5 ~ 30 % に調整していくことを特徴とする貼付剤用粘着剤組成物の製造方法。

## 【0014】

## 【発明の実施の形態】

以下、本発明について詳しく説明する。

本発明者はポリアクリル酸、ポリアクリル酸部分中和物 (アクリル酸-アクリル酸塩共重合体) およびポリアクリル酸塩の高濃度多価アルコール水溶液に対する溶解性を観察した。ポリアクリル酸は高濃度多価アルコール水溶液に溶解するもののポリマーそのものが凝集性が高いので溶液はやや白濁していた。ポリアクリル酸部分中和物についてはアクリル酸とアクリル酸塩の共重合比を変化させその溶解性を検討したが、やはりアルコールとの親和性が大きいアクリル酸の含有量が大きくなるにつれ高い溶解性を示した。しかしながら驚いたことに、アクリル酸の含有量が 10 モル% 以下になると逆に高濃度多価アルコール水溶液に対し

良好な溶解性を示すことがわかり、本発明を完成させるに至った。アクリル酸塩を多く含むものが高い溶解性を示した理由は不明であるが、わずかにでも水があることで塩が解離し、すなわち、カルボキシレートが多く存在することにより、多価アルコールとの親和性が高くなったことによるものと考えられる。一方（メタ）アクリル酸含有量が増加するとポリマー分子鎖にフリーのカルボキシル基増えるため、ポリマーが凝集し（縮こまり）、そのため塩の解離が抑制され、結果としてカルボキシレートの量が減るためと考えられる。

#### 【0015】

また、基材である（メタ）アクリル酸系重合体は水溶性であるので粘着層の親水性が向上し、皮膚面に分泌される水分を吸収するので、貼付剤の皮膚密着性を維持し満足する薬理効果が十分に得られ、また外界の水蒸気との間に平衡状態が成立し、皮膚のむれ、カブレを防止することができる。

#### 【0016】

本発明で得られる貼付剤用粘着剤は優れた性質を有しているので下記のような種々の用途に応用することが出来る。

#### 【0017】

- (I) 医薬品：例えば、経皮吸収用製剤、経粘膜吸収用製剤などの貼付剤等、
- (II) 医療用具：例えば、発熱時の患部の冷却剤、創傷治癒剤、治療用パット、手術用吸液剤、やけど治癒剤等、
- (III) 化粧品、医薬部外品：例えばバック剤、サンタン用品、ニキビ用品等。

#### 【0018】

本発明の貼付剤用粘着剤組成物は、（メタ）アクリル酸系重合体（成分A）と水（成分B）、多価アルコール（成分C）およびアルミニウム化合物（成分D）を必須成分として構成され、水の量が実質的に5～30質量%と低いものである。

#### 【0019】

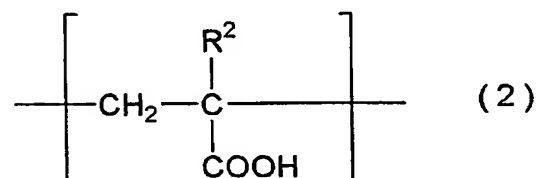
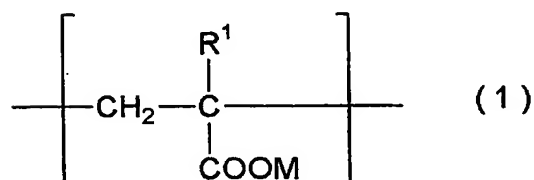
本発明で用いられる、（メタ）アクリル酸系重合体（成分A）は、成分A～成分Cの全量に対して0.5～30質量%（以下、単に%と記す。）の範囲で使用する事が好ましく、さらに好ましくは2%～20%の範囲がよい。0.5%未

満の場合には、ゲル体から離漿液が生成し、不均一な粘着層となり、30%を超えると成形時のゾルの粘度が上昇して成形や他の成分の混合が困難となる。

# 【0020】

前記成分 (A) を構成する繰り返し単位が、一般式 (1) および (2)

## 【化5】



(式中、 $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ は、各々独立して、水素原子またはメチル基を表わし、Mは $\text{NH}_4^+$ またはアルカリ金属を表わす。)

で示され、(1) / (2) = 100 / 0 ~ 90 / 10 (モル比) である (メタ) アクリル酸系重合体としては、具体的には、

(1) アクリル酸またはメタクリル酸のナトリウム塩、カリウム塩のようなアルカリ金属塩、アンモニウム塩等の単独重合体、

(2) アクリル酸またはメタクリル酸のナトリウム塩、カリウム塩のようなアルカリ金属塩、アンモニウム塩等とアクリル酸との共重合体、

(3) アクリル酸またはメタクリル酸のナトリウム塩、カリウム塩のようなアルカリ金属塩、アンモニウム塩等とメタアクリル酸との共重合体等をあげることができる。

また、本発明の貼付剤用粘着剤組成物には、前記 (A) 成分の (メタ) アクリル酸系重合体の他に、前記 (1) / (2) のモル比の範囲を超える (すなわち (メタ) アクリル酸のモル比が10モル%を越える) (メタ) アクリル酸系重合体を、前記 (A) 成分の添加量を超えない範囲で、かつ組成物の全質量に対して5%を超えない範囲で添加することもできる。

# 【0021】

水は（メタ）アクリル酸系重合体の溶解性を高め、増粘性をだすために添加され、その添加量は5～30%である。5%未満であると（メタ）アクリル酸系重合体の多価アルコールへの溶解性が悪化し、増粘効果が少なくなるために、該重合体が剥離紙上や適用皮膚面上に残存するいわゆる「糊残り」現象や、貼付剤用粘着剤が支持体を抜け出てしまういわゆる「裏抜け」現象などが生じてしまう。一方30%より多いと組成物中での薬物の溶解性が悪くなり、薬物の拡散速度が低下し、結果皮膚への吸収性が低下してしまう。

#### 【0022】

多価アルコール（C）は貼付剤用粘着剤中での薬物の溶解性および活量を高め、皮膚への移行性を向上させる目的で配合する。多価アルコールとしては、エチレングリコール、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、エチレングリコールモノブチルエーテル、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、1, 4-ブチレングリコール（2価アルコール）、グリセリン、トリオキシソブタン（3価アルコール）、エリトリット、ペンタエリトリット（4価アルコール）、キシリット、アドニット（5価アルコール）、アロズルシット、ソルビトール、ソルビット液、マンニトール（6価アルコール）、ポリグリセリン、ジプロピレングリコール等があげられるがこの限りではない。これらの中で特にグリセリンがその安全性や（メタ）アクリル酸系重合体との親和性の面から好ましい。多価アルコールは単独で用いてもよいし、2種以上用いてもよい。

#### 【0023】

多価アルコールは組成物全量に対して40～94.5%の範囲で添加され、さらに好ましくは70～90%の範囲がよい。添加量が40%未満の場合には薬物の基剤中での溶解性が不十分となって結果皮膚への吸収性が低下してしまう。

94.5%を超えると（メタ）アクリル酸塩の重合体による増粘効果が発現しにくくなり、粘着層の十分な保型性が得にくくなる。

#### 【0024】

また、多価アルコール類以外の溶剤も所望により添加でき、それらの溶剤としては、メタノール、エタノール、プロパノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、イソプロピルアルコール、イソブチルアルコール、ヘキシルアル

コール、2-エチルヘキサノール、シクロヘキサノール、オクチルアルコール、ブタノール、ペンタノール等の1価アルコール、アセトン、メチルエチルケトンなどのケトン類、セロソルブ、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシドのごとき水と混和しうる有機溶剤のほかに酢酸エチル、クロタミトン等の水と混和しない有機溶剤が挙げられる。

#### 【0025】

本発明の貼付剤用粘着剤にはゲルの保型性維持のため、また「糊残り」防止を目的としてアルミニウム化合物(D)を架橋剤として添加する。

#### 【0026】

これらアルミニウム化合物(D)は組成物全量に対して0.01~20%の範囲で添加され、さらに好ましくは0.1~10%の範囲がよい。添加量が0.01%未満の場合には架橋が不十分となって基剤に糸引きが生じる。20%を超えるとゲルが硬くなりすぎ、組成物の粘着性が劣ってくる。なおアルミニウム化合物の量を変化させることで粘着性を自由にコントロールすることができる。

#### 【0027】

アルミニウム化合物としては、塩化アルミニウム、カリ明バン、アンモニウム明バン、硝酸アルミニウム、硫酸アルミニウム、EDTA-アルミニウム、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物(例えば、協和化学工業(株)の「クムライト」等)、合成ケイ酸アルミニウム、ステアリン酸アルミニウム、アルミニウムアラントイネート、合成ヒドロタルサイト(例えば、協和化学工業(株)の「アルカマック」「アルカマイザー」「キョーワード」等)、水酸化アルミナ・マグネシウム(例えば、協和化学工業(株)の「サナルミン」等)、水酸化アルミニウム(例えば、協和化学工業(株)の「乾燥水酸化アルミニウムゲルS-100」等)、酢酸アルミニウム、ジヒドロキシアリウムアミノアセテート、カオリン、合成ヒドロタルサイト、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム(例えば、富山化学の「クムライト」)、ケイ酸アルミン酸マグネシウムなどを包含する。これらのアルミニウム化合物は、水溶性のものであっても、難溶性のものであってもかまわない。なおこれらのアルミニウム化合物は1種または2種以上用いることができ、これらアルミニウム化合物の内、水溶性のものと水酸化アルミナ

・マグネシウムを併用することにより初期の架橋を前者で、後期の架橋を後者で進行させることにより、短時間で保型性の優れた粘着層を得ることが出来る。

#### 【0028】

アルミニウム化合物以外の架橋剤も添加可能である。それらとしては、カルシウム、錫、鉄、マグネシウム、マンガン、亜鉛、バリウム等の無機酸塩（例えば、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、鉄明バン、硫酸第2鉄、硫酸マグネシウム、EDTA-カルシウム、EDTA-マグネシウム、塩化第1錫、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、炭酸マグネシウム、硫酸バリウム、ケイ酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、クエン酸マグネシウム）、水酸化物（例えば、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、水酸化マグネシウム（例えば、協和化学工業(株)の「キスマ」等）、水酸化第2鉄、水酸化第1錫など）、酸化物（例えば、酸化マグネシウム（例えば、協和化学工業(株)の「キョーワマグ」「マグサラット」等））、ホルムアルデヒド、エチレングリコールジグリシジルエーテル、グリセリンジグリシジルエーテル、ポリエチレングリコールジグリシジルエーテル、プロピレングリコールジグリシジルエーテル、ポリプロピレングリコールジグリシジルエーテル等のエポキシ化合物等を挙げることができる。これらの架橋剤を1種または2種以上用いることができる。

#### 【0029】

さらに架橋反応の速度調製剤として酒石酸、クエン酸、乳酸、グリコール酸、リンゴ酸、サリチル酸、フマル酸、メタンスルホン酸、マレイン酸、酢酸、EDTA-2ナトリウム、尿素、トリエチルアミン、アンモニア等の金属イオンに対してキレートもしくは配位能をもつ有機酸、有機酸塩、有機塩基などの他に塩酸、リン酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸などの無機酸等が利用できる。

#### 【0030】

本発明の貼付剤用粘着剤には多価アルコールの保持性向上を目的として多価アルコールと親和性の高い高分子を添加することが出来る。これらの高分子としては、ポリビニルピロリドン、架橋型ポリアクリル酸であるカルボキシビニルポリマー、ビニルピロリドン-アクリル酸エチル共重合体、N-ビニルアセトアミド-アクリル酸ナトリウム共重合体のときN-ビニルアセトアミド系共重合体、

N-ビニルアセトアミド単独重合体、ポリビニルスルホン酸、N-ビニルアセトアミド架橋物、ポリイタコン酸、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどが挙げられる。これらの中でも、(メタ)アクリル酸塩の重合体を架橋せしめるために添加された架橋剤により架橋されるものが特に好ましい。具体的には、カルボキシビニルポリマー、N-ビニルアセトアミド-アクリル酸ナトリウム共重合体、ポリビニルスルホン酸などが好ましいが、保持能の面からカルボキシビニルポリマーとN-ビニルアセトアミド-アクリル酸ナトリウム共重合体が最も好ましい。なお、N-ビニルアセトアミド-アクリル酸ナトリウム共重合体においてN-ビニルアセトアミドとアクリル酸ナトリウム共重合体との質量比は99.9～60:0.1～40の範囲であることが好ましい。

#### 【0031】

これら高分子は組成物全量に対して0.1～20%の範囲で添加され、さらに好ましくは1～10%の範囲がよい。添加量が0.1%未満の場合にはが多価アルコールの保持力が十分に出ず、20%を超えると粘着層が硬くなり、皮膚との密着感が悪化し、結果として薬物の吸収性が劣ってくる。

#### 【0032】

本発明のゲル体を用いて投与することの出来る薬剤は多数ある。例えば、

(a) コルチコステロイド類: 例えばハイドロコチゾン、プレドニゾン、ベクロメタゾンピロピオネート、フルメタゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノロン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノロンアセトニドアセテート、プロピオン酸クロベタゾールなど、

(b) 消炎鎮痛剤: 例えばサリチル酸、サリチル酸グリコール、サリチル酸メチル、1-メントール、カンファー、スリンダック、トリメチンナトリウム、ナプロキセン、フェンブフェン、ピロキシカム、トリアムシノロン、酢酸ヒドロコルチゾン、インドメタシン、ケトプロフェン、アセトアミノフェン、メフェナム酸、フルフェナム酸、イブフェナック、ロキソプロフェン、チアプロフェン、プラノプロフェン、フェンブフェン、ジクロフェナック、ジクロフェナクナトリウム、アルクロフェナック、ロルノキシカム、メプラノプロフェン、オキシフェンブ



タゾン、イブプロフェン、フェルピナク、ケトロナック、ベルモプロフェン、ナ  
プメトン、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フルオシノニド、プロピオン酸  
クロベタゾール、COX-2 阻害剤（ニメスリド、メロキシカムなど）など、

### 【0033】

(c) 抗真菌剤：例えばクロトリマゾール、トルナフテート、硝酸エコナゾール、  
硝酸オモコナゾール、硝酸チオコナゾール、硝酸ケトコナゾール、硝酸ミコナ  
ゾール、硝酸イソコナゾール、トルナフテート、硝酸チオコナゾール、硝酸スル  
コナゾール、ピロールニトリン、ビマフシン、ウンデシレン酸、サリチル酸、シ  
ッカニン、ナイスタチン、ノルナフテート、エキサラミド、フェニルヨードウン  
デシノエーハ、チアントール、シクロピロクスオラミン、ハロプロジン、トリコ  
マイシン、バリオチン、ペントマイシン、アムホテリシンBなど、

(d) 抗ヒスタミン剤：例えば塩酸テトラサイクリン、塩酸ジフェンヒドラミン  
、クロルフェニラミン、ジフェニルイミダゾール、クロラムフェニコール等の抗  
生物質、ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミンなど。

(e) 催眠鎮静剤：例えばフェノバルビタール、アモバルビタール、シクロバル  
ビタール、ロラゼパム、ハロペリドールなど。

### 【0034】

(f) 精神安定剤：例えばフルフェナジン、テオリダジン、ジアゼパム、フルニ  
トアゼパム、クロルプロマジンなど、

(g) 抗高血圧剤：例えばクロニジン、塩酸クリニジン、ピンドロール、プロプ  
ラノール、塩酸プロプラノール、ブフラノール、インデノロール、ブクモロール  
、ニフェジピンなど、

(h) 降圧利尿剤：例えばハイドロサイアザイド、ベンドロフルサイアザイド、  
シクロペンチアザイドなど、

(i) 抗生物質：例えばペニシリン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリ  
ン、硫酸フラジオマイシン、エリスロマイシン、クロラムフェニコールなど、

(j) 麻酔剤：例えばリドカイン、ベンゾカイン、アミノ安息香酸エチル、ジブ  
カインなど、

### 【0035】

(k) 抗菌性物質：例えば塩化ベンザルコニウム、ニトロフラゾン、ナイスタチン、アセトスルフアミン、クロトリマゾールなど、

(l) ビタミン剤：例えばビタミンA、エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロール、オクトチアシン、リボフラビン酪酸エステルなど、

(m) 抗てんかん剤：例えばニトロゼパム、メプロパメート、クロナゼパムなど、

(n) 冠血管拡張剤：例えばニログリセリン、ニログリコール、イソソルビジナイトレート、エリスルトールテトラナイトレート、ペンタエリスリトールテトラナイトレート、プロパチルナイトレートなど、

(o) 抗ヒスタミン剤：例えば塩酸ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、ジフェニルイミダゾールなど、

### 【0036】

(p) 鎮咳剤：例えばデキストロメトルファン、テルブタミン、エフェドリン、塩酸エフェドリンなど、

(q) 性ホルモン：例えばプロゲステロン、エストラジオールなど。

(r) 抗うつ剤：例えばドキセピンなど、

(s) 狭心症治療剤：ジエチルアミド、カンフル等の制汗剤、ニログリセリン、硝酸イソソルビドなど、

(t) 麻薬性鎮痛剤：塩酸モルヒネ、塩酸エチルモルヒネ、硫酸モルヒネ、塩酸コカイン、塩酸ペチジン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、クエン酸フェンタニール、スフェンタニール、塩酸メペリジンなど、

(u) 生薬：オウバク、オイヒ、オンジ、ガジュツ、カミツレ、カロニン、カンゾウ、キキョウ、キョウニン、ゴオウ、ゴミシ、サイカチ、サイコ、サイシン、シヤゼンシ、ショウマ、セネガ、ソウジュツ、ソウハクヒ、チョウジ、チンピ、トコン、ナンテンジツ、バイモ、バクモンドウ、ハンゲ、ビヤクジュツ、ヒヨス、ボウホウ、マオウなど、

### 【0037】

(v) その他：5-フルオロウラシル、ジヒドロエルゴタミン、フェンタニール、デスモプレシン、ジゴキシン、メトクロプラシド、ドンペリド、スコポラミン

、臭化水素酸スコポラミンなどのほかに動物用医薬品、睡眠薬、循環器系治療薬、脳代謝賦活薬、殺菌剤、酵素製剤、酵素阻害剤、生体医薬（ポリペプチド）、角化症治療剤、麻薬、抗悪性腫瘍剤、全身麻酔剤、抗不安剤、喘息・鼻アレルギー剤、抗パーキンソン剤、化学療法剤、駆虫剤、抗原虫剤、止血剤、強心剤、興奮剤・覚醒剤、習慣性中毒用剤、漢方剤、放射性医薬品、泌尿生殖器および肛門用剤、血糖降下剤、抗潰瘍剤、頭髮用剤、金属イオン封鎖剤、発汗防止剤、トランキライザー、抗凝血剤、抗リュウマチ、抗痛風剤および抗凝固薬等を挙げることが出来るが、これらに限定されるものではない。また、これらの薬物は必要に応じて2種類以上併用することが出来る。薬物の配合割合は上記貼付剤用粘着剤の全質量に対して0.01～30質量%、好ましくは2～20質量%に調整するのが好ましい。

#### 【0038】

一方で、例えばトウガラシエキス中に含まれるカプサイシンは水が多く共存することで皮膚への刺激性が高くなってしまうことが知られている。本発明の貼付剤用粘着剤は水の含有量が少ないので皮膚刺激性の少ないカプサイシン含有のホットタイプの貼付剤が作製できる。

#### 【0039】

薬剤は溶液段階（またはゲル懸濁段階）あるいは架橋反応のための熟成後、内含させることができる。好適な方法は、その薬剤の物性、投与部位および目的とする放出速度等により左右される。

#### 【0040】

また、これら薬剤の吸収を促進する補助剤を添加することが出来、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、ブタノール、1,3ブタンジオール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール#400、グリセリン、クロタミトン、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコール、炭酸プロピレン、ヘキシルドデカノール、プロパノール、サリチル酸、アラントイン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、ジイソプロピルアジペート、ジエチルセバケート、エチルラウレート、ラノリン、エイゾン、1-ゲラニルアザシルクロヘプタン-2-オン（GACH）、脂肪酸ジアルキロールア

ミド、サリチル酸、サリチル酸誘導体、尿素、イオウ等の角質軟化剤、ピロリドンカルボン酸等の保湿剤、プロピレングリコールモノオレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート、ソルビタンモノステアレート、グリセリンモノステアレート等の界面活性剤、ミリスチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチル等のエステル類、オレイルアルコール、ステアリルアルコール、ラウリルアルコール等の高級アルコール類、ステアリン酸、ヘキサン酸、ノナン酸、デカン酸、ドデカン酸、テトラデカン酸、ヘキサデカン酸、オクタデカン酸、オレイン酸、リノール酸等の脂肪酸、メントール、メントン、リモネン、ピネン、ピペリトン、テルピネン、テルピノレン、テルピノロール、カルペオールなどのテルペン系化合物および界面活性剤、アラントイン、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、ジイソプロピルアジペート、ジエチルセバケート、エチルラウレート、ラノリン、エイゾン等の助剤、またその他必要に応じてメントール、カンフル等の清涼化剤、アーモンド油、オリーブ油、ツバキ油、パーシク油、ハッカ油、ゴマ油、ダイズ油、ミンク油、綿実油、トウモロコシ油、サフラワー油、ヤシ油、ユーカリ油、ヒマシ油、流動パラフィン、ワセリン、スクワレン、スクワラン、ラノリン等の油成分、カルボキシビニルポリマー等のゲル化剤、ジイソプロパノールアミン等の中和剤などを1種類以上配合することが出来る。これらの配合量は皮膚刺激性等を考慮すると薬剤100質量部に対して0.1～5質量部が望ましい。

#### 【0041】

本発明に用いられている組成物には、その特性をより多く発現させるため、あるいは加工・成形性および品質の向上、ゲル体中の薬剤の分散性と安定性の向上などの目的で、ゲルの性能を損なわない程度に目的に応じて選択した添加剤をさらに任意に配合することが出来る。その場合の添加剤としては以下ものが挙げられる。

#### 【0042】

(1) 湿潤剤：例えばグリセリン、プロピレングリコール、ソルビット、1, 3-ブチレングリコール、d1-ピロリドンカルボン酸、乳酸ナトリウム等。

(2) 収れん剤：例えばクエン酸、酒石酸、乳酸、塩化アルミニウム、硫酸アル

ミニウム、アラントインクロロヒドロキシアルミニウム、アラントインジヒドロキシアルミニウム、アルミニウムフェノールスルホン酸、パラフェノールスルホン酸亜鉛、硫酸亜鉛、アルミニウムクロロヒドロオキシド等。

(3) 保湿剤：例えばグリセリン、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ソルビトール、ポリグリセリン、ポリエチレングリコール、ジプロピレングリコール等の多価アルコール類、乳酸ナトリウム等のNMF成分、ヒアルロン酸、コラーゲン、ムコ多糖類、コンドロイチン硫酸等の水溶性高分子等。

#### 【0043】

(4) 増粘剤：例えばアラビアガム、トラガントガム、ローカストビーンガム、グアーガム、エコーガム、カラヤガム、寒天、デンプン、カラゲナン、アルギン酸、アルギン酸塩（例えばアルギン酸ナトリウム）、アルギン酸プロピレングリコール、デキストラン、デキストリン、アミロース、ゼラチン、コラーゲン、プルラン、ペクチン、アミロペクチン、スターチ、アミロペクチンセミグリコール酸ナトリウム、キチン、アルブミン、カゼインなどの天然の高分子、ポリグルタミン酸、ポリアスパラギン酸、メチルセルロース、エチルセルロース、プロピルセルロース、エチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボシキメチルスターチ、アルカリ金属カルボキシメチルセルロース、アルカリ金属セルロース硫酸塩、セルロースグラフト重合体、架橋ゼラチン、セルロースアセテートフタレート、デンプン-アクリル酸グラフト重合、無水フタル酸変性ゼラチン、コハク酸変性ゼラチンなどの半合成の高分子、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルメチルエーテル、カルボキシビニルポリマー、ビニルピロリドン-アクリル酸エチル共重合体、ビニルピロリドン-スチレン共重合体、ビニルピロリドン-酢酸ビニル共重合体、ビニルアセテート-（メタ）アクリル酸共重合体、ポリビニルアセテート-クロトン酸共重合体、N-ビニルアセトアミド-アクリル酸ナトリウム共重合体のごときN-ビニルアセトアミド系共重合体、ポリビニルスルホン酸、N-ビニルアセトアミド架橋物、ポリイタコン酸、ポリヒドロキシエチルアクリレート、ポリアクリルアミド、スチレン-マレイン酸無水物共重合体、アクリルアミド-アクリル酸共重合体などの合成の高分子等

## 【0044】

(5) 粘着付与物質：例えばシリコーンゴム、ポリイソブレンゴン、スチレンーブロック共重合体ゴム、アクリルゴム、天然ゴム等の各粘着性物質等。

(6) 止痒剤：例えばカンフル、チモール、メントール、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、抗ヒスタミン剤、アミノ安息香酸エチル等。

(7) 角質軟化剥離剤：例えばイオウ、チオキソロン、硫化セレン、サリチル酸、レゾルシン等。

(8) 誤食防止物質：例えば唐辛子粉、トウガラシエッセンス等。

(9) 粉体原料：例えばモンモリロラート、無水ケイ酸、石コウ、カーボンプラック、珪藻土、ベンガラ、炭酸カルシウム、ヒドロタルサイト、タルク、ガラス、カオリン、ベントナイト、金属石鹸、エーロジル、雲母チタン、オキシ塩化ビスマス、魚鱗箔等、亜鉛華、二酸化チタン等。

## 【0045】

(10) 油性原料：例えばアーモンド油、オリーブ油、硬化油、つばき油、ヒマシ油、モクロウ油、ヤシ油、ミツロウ、鯨ロウ、ラノリン、カルナバロウ、キャンデリラロウ、流動パラフィン、ワセリン、マイクロクリスタリンワックス、セレシン、スクワレン、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、オレイン酸、ラウリルアルコール、セタノール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、オクチルドデカノール、コレステロール、ヘキシルデカノール、ワイトステロール、乳酸セチル、ミリスチン酸イソプロピル、ラウリン酸ヘキシル、ミリスチン酸ミリスチル、パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデカノール、ステアリン酸ブチル、カカオ油、木ロウ、ホホバ油、グレープシード油、アボカド油、ミンク油、卵黄油、蜜ロウ、鯨ロウ、ラノリン、カルナウバロウ、キャンデリラロウ、流動パラフィン、セレシンワックス、パラフィンワックス、ベヘニン酸、アジピン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデシル、オレイン酸オクチルドデシル、コレステロールオレエート等。

## 【0046】

(11) 界面活性剤：例えばラウリル硫酸エステル塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテル硫酸塩、アルキルベンゼンスルホン酸塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテルリン酸、N-アシルアミノ酸塩、ステアリン酸ナトリウム、パルミチン酸カリウム、セチル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、パルミチン酸トリエタノールアミン、ポリオキシエチレンラウリルリン酸ナトリウム、アシルグルタミン酸ナトリウム、サーファクチン等のアニオン界面活性剤、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化ステアリルトリメチルアンモニウム、塩化ジステアリルジメチルアンモニウム、塩化ステアリルジメチルベンジルアンモニウム等のカチオン界面活性剤、塩酸アルキルジアミノエチルグリシン、2-アルキル-N-カルボキシメチル-N-ヒドロキシエチルイミダゾリニウムベタイン、ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン、レシチン等の両性界面活性剤、ポリオール脂肪酸エステル、モノステアリン酸グリセリン、親油型モノオレイン酸グリセリン、モノステアリン酸エチレングリコール、モノステアリン酸プロピレングリコール、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェノールエーテル、ポリオキシエチレンソルビトール脂肪酸エステル、N-アシルアミノ酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、脂肪酸アルキロールアミド、ポリオキシエチレン化ステロール、ポリオキシエチレン化ラノリン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の非イオン性界面活性剤等。

#### 【0047】

(12) 着色剤：例えば黄酸化鉄、ベンガラ、黒酸化鉄、群青、カーボンブラック、水酸化クロム、酸化クロム、タール色素、レーキ、赤色2号、赤色3号、赤色102号、赤色201号、黄色4号、黄色5号、青色1号、青色2号等。

(13) 香料：例えば芥子油、オレンジ油、胡椒油、ジャスミン油、杉油、ショウブ油、テルピン油、橙花油、バラ油、ユーカリ油、ライム油、レモン油、和種ハッカ油、ローズマリー油等の植物性香料、ムスク、レイビョウコウ、カイリコウ、リュウゼンコウ等の動物性香料、プロモスチロール、ピネン、リモネン等の炭化水素系香料、ベンジルアルコール、1-メントールなどのアルコール系香料

、酢酸エチル、サリチル酸メチル等のエステル類系香料、ベンズアルデヒド、サリチルアルデヒド等のアルデヒド類系香料、カンファー、ムスコン、ムスクエトン、1-メントン等のケトン類系香料、サフロール等のエーテル類系香料、チモール等のフェノール類系香料、ラクトン類系香料、フェニル酢酸等の酸系香料、インドール等の窒素化合物系香料等。

#### 【0048】

(14) 紫外線遮断剤：例えば A S L-24、Cyasorb UV-9、Uvinul M-40等のベンゾフェノン系、Salol等の安息香酸系、Tinuvin P等のアゾール系、Uvinul N-35等のニトリル系、Ancour UA等の尿素系、Neo Heliopan Give tan F、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、オクチルジメチルパラアミノベンゾエート、エチルヘキシルパラメトキシサイナメート等のパラアミノ酸系、サリチル酸系、ベンゾフラン系、クマリン系、アゾール系等。

#### 【0049】

(15) 防腐殺菌剤：例えば安息香酸、サリチル酸、デヒドロ酢酸、ソルビン酸、ホウ酸等の酸類およびその塩類、フェノール、クロロクレゾール、クロルキシレノール、イソプロピルメチルフェノール、レゾルシン、オルトフェニルフェノール、パラオキシ安息香酸エステル、フェノキシエタノール、チモール、ヒノキチオール、チオキソロン等のフェノール類、ヘキサクロロフェン、2, 4, 4'-トリクロロ-2'-ヒドロキシジフェニルエーテル等のハロゲン化ビスフェノール類、トリクロロカルバニリド、ハロカルバン、ウデシレン酸モノエタノールアミド等のアミド化合物類、塩化ベンザルコニウム、臭化アルキルイソキノリニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム等の4級アンモニウム化合物類、ラウリルジ(アミノエチル)グリシン等の両性界面活性剤、2-ピリジンチオール-1-オキシド亜鉛塩、グルコン酸、クロルヘキシジン、チラム、N-トリクロロメチルチオ-4-シクロヘキセン-1, 2-ジカルボキシイミド、クロブタノール等。

#### 【0050】

(16) 酸化防止剤：例えばノルジヒドログアヤレチン酸、グアヤク脂、没食子酸プロピル、ブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキシトルエン (B H



T)、トコフェロール(ビタミンE)、2, 2'-メチレンビス(4-メチルー6-tert-ブチル)フェノール等。

(17) キレート剤: 例えばエデト酸塩、ピロリン酸塩、ヘキサメタリン酸塩、クエン酸、酒石酸、グルコン酸等。

(18) 紫外線散乱剤: 例えば酸化チタン、カオリン、タルク等。

#### 【0051】

(19) pH調製剤: 例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、アンモニア、アンモニア水、トリエタノールアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミン、リン酸三ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、ポリエタノールアミン等のアルカリ金属水酸化物、アルカリ土類金属水酸化物、第1級、第2級もしくは第3級のアルキルアミン、または第1級、第2級もしくは第3級のアルカノールアミンなどのアルカリ、さらにクエン酸、酒石酸、乳酸、グリコール酸、塩酸、硝酸、リンゴ酸、リン酸等の酸の他、酸性またはアルカリ性を示す高分子も用いられ、例えばアルギン酸、ポリグルタミン酸、ポリアスパラギン酸、デンプン-アクリル酸グラフト重合体、ポリアクリル酸、ポリビニルアセテート-クロトン酸共重合体、酢酸ビニル-(メタ)アクリル酸共重合体、酢酸ビニル-クロトン酸共重合体、ポリビニルスルホン酸、ポリイタコン酸、スチレン-マレイン酸無水物共重合体、アクリルアミド-アクリル酸共重合体などが挙げられる。

#### 【0052】

この他に安定剤、充填剤、保存剤、可塑剤、軟化剤、劣化防止剤等も添加できる。これらの添加剤は得られる貼付剤用粘着剤の特性に影響を与えない範囲で任意に加えられる。

#### 【0053】

本発明において貼付剤用粘着剤は直接、各種原料を混合後、ゾル状態で適当な型に流し込み、そこで架橋させて成形するか、架橋後のゲルを直接適当な成形機、打錠機等を用いて各種成形物に調製される。原料の混合は、例えばニーダー、

コニーダー、ニーダールーダー、アジホモミキサー、プラネタリーミキサー、ダブルプラネタリーミキサー等を適宜に選択使用することにより行うことが出来る。

#### 【0054】

この際、前記（メタ）アクリル酸系重合体（A）と多価アルコール（C）の水（B）溶液とをそれらの総質量における水分濃度50%以上として混合し、その後残りの成分（残りの多価アルコール（C）、アルミニウム化合物（D）および所望により高分子化合物（E））を添加混合し、水分の濃度を5～30%に調整していくことで、（メタ）アクリル酸系重合体の溶解が容易となり、より短時間に本発明の貼付剤用粘着剤を製造することが出来る。

#### 【0055】

例えて言うならば、グリセリン45gにポリアクリル酸ナトリウム5gをよく分散させ、その分散液を水50gに徐々に加えつつ練合する。するとこの時点での水の濃度は50%なのでポリマーは短時間に溶けていき、系が均一になりやすい。そして均一にポリマーが溶けたことを確認後残りのグリセリン100gを加えながら練合することで最終的な組成物中の水の濃度は25%に出来る。この方法の特徴は一度ポリマーが溶けていればその後多価アルコールを加えて行ってもポリマーが析出することなく、溶解したままであるということにある。

#### 【0056】

貼付剤用粘着剤をシート化するには、紙、木材、金属、ガラス繊維、布（ネル、織布、不織布等）、合成樹脂（ポリウレタン、エチレン酢酸ビニル共重合体、ポリ塩化ビニル、ポリエステル（例えば、ポリエチレンテレフタレート）、ポリオレフィン（例えば、ポリエチレン、ポリプロピレンなど）、ポリアミド（例えばナイロン6、ナイロン66など）、ポリ塩化ビニリデン、ポリテトラフルオロエチレン等、アルミニウムなどの金属箔、ゴムまたはセルロース誘導体およびこれらとプラスチックフィルムとの積層フィルムなどの成形品、シート（箔）、またはテープのごとき支持体の1面あるいは両面に貼付剤用粘着剤を適量塗布すればよい。得られたシート状の貼付剤用粘着剤の保存を容易にするには、貼付剤用粘着剤を塗布した面に、シリコンまたはその他の適当な方法で処理した剥離シ-

トを貼着しておくか、あるいは貼付剤用粘着剤を塗布していない面をシリコンまたはその他の適当な方法で処理して剥離面とし、ゲルが塗布されていない面と重なるように巻くか重ねておくことが望ましい。なお剥離シートとしてはポリエチレンフィルム、ポリプロピレンフィルム、剥離紙、セロハン、ポリ塩化ビニル、ポリエステル等が用いられる。

#### 【0057】

##### 【発明の効果】

本発明の貼付剤用粘着剤は、(メタ)アクリル酸塩の重合体および経皮吸収性薬物を高濃度の多価アルコール水溶液に分散もしくは溶解してなるもので、粘着層の骨格間に多量の多価アルコールを含有することができ、それらが離漿することのない安定した基材を形成することができる。また本貼付剤用粘着剤を用いた貼付剤は、放出特性、粘着性に優れ、かつ安全性の高い優れたものである。

#### 【0058】

##### 【実施例】

次に実施例を挙げて本発明の有用性を説明するが、本発明がこれによって限定されるものではない。なお、部は質量部を示す。

#### 【0059】

##### 実施例1:

##### 【配合】

ポリアクリル酸ナトリウム重合体	2部
グリセリン	75.9部
硫酸アルミニウム	1部
水酸化アルミナ・マグネシウム	0.5部
水	18.975部
水酸化ナトリウム	0.625部
カルボキシビニルポリマー	1部

#### 【0060】

##### 【処方】

水(12.5部)および硫酸アルミニウム(1部)の混合液に、ポリアクリル酸ナ

トリウム重合体（「ビスコメート F480SS」：昭和電工(株)）（2部）とグリセリン（10部）の分散液を加え混合した。重合体が溶解しはじめ増粘してきたらグリセリン（65.9部）とカルボキシビニルポリマー（「AQUPEC HV-504E」住友精化(株)）（1部）および水酸化アルミナ・マグネシウム（「サナルミン」協和化学工業(株)）（0.5部）との混合液を加え、最後に水酸化ナトリウム（0.625部）および水（6.475部）の溶液を徐々に加え、均一になるまで練合した。

得られたゾルを成形し密封したのち約20℃下3日間熟成した後、容器から取り出しゲルを指で触ると伸び、強い反発力があった。

### 【0061】

実施例2：

〔配合〕

アクリル酸／アクリル酸ナトリウム（10／90（モル比））共重合体	5.5部
グリセリン	75.86部
カプサイシン	0.5部
硫酸アルミニウム	1.6部
精製水	14.54部
N-ビニルアセトアミド・アクリル酸ナトリウム＝90／10（質量比）共重合体	2部

### 【0062】

〔処方〕

硫酸アルミニウム（1.6部）および精製水（14.54部）の混合液にポリアクリル酸／アクリル酸ナトリウム共重合体（5.5部）、グリセリン（12.94部）、カプサイシン（0.5部）およびN-ビニルアセトアミド・アクリル酸ナトリウム共重合体（2部）の混合液を徐々に加え、均一になった後、グリセリン（62.92部）を徐々に加え均一になるまで練合した。

得られたゾルを成形し密封したのち約20℃下3日間熟成した後、容器から取り出しゲルを指で触ると伸び、強い反発力があった。

### 【0063】

## 実施例 3：

## [配合]

ポリアクリル酸ナトリウム	4 部
グリセリン	57.9 部
プロピレングリコール	15 部
硫酸アルミニウム	1 部
精製水	18.6 部
カルボキシビニルポリマー	2 部
ジクロフェナクナトリウム	1 部
水酸化アルミナ・マグネシウム	0.5 部

## 【0064】

## [処方]

硫酸アルミニウム（1部）および精製水（18.6部）の混合液にポリアクリル酸ナトリウム（4部）、グリセリン（13.6部）を加え均一になるまで練合する。つぎにグリセリン（44.3部）、プロピレングリコール（15部）、カルボキシビニルポリマー（カーボポール934：NOVEON社）（2部）および水酸化アルミナ・マグネシウム（サナルミン：協和化学工業(株)）（0.5部）の混合液を徐々に加え、さらにジクロフェナクナトリウム（1部）を加えて練合した。

得られたゾルを成形し密封したのち約20℃下3日間熟成した後、容器から取り出しゲルを指で触ると伸び、強い反発力があつた。

一方で、得られたゾルを塩ビ製の支持体上にナイフコーターで0.5mmのクリアランスで塗工し、20℃、3日間熟成後、経皮吸収性を測定した。

## 【0065】

## 実施例 4：

## [配合]

ポリアクリル酸カリウム	4 部
アクリル酸／アクリル酸ナトリウム（65／35（モル比））共重合体	0.5 部
酒石酸	1 部

合成ヒドロタルサイト	1 部
硫酸カリウムアルミニウム	1 部
酸化アルミニウム	1 8 部
グリセリン	6 1 . 5 部
N-ビニルアセトアミド架橋物	2 部
精製水	5 部
クロタミトン	5 部
インドメタシン	1 部

## 【0066】

## [処方]

精製水（5部）およびグリセリン（0.5部）の混合液に、ポリアクリル酸カリウム（4部）、アクリル酸／アクリル酸ナトリウム共重合体（0.5部）の混合物を一気に加え充分練合した。ついで酒石酸（1部）、合成ヒドロタルサイト（協和化学工業(株)のアルカマック）（1部）、硫酸カリウムアルミニウム（1部）、酸化アルミニウム（18部）、N-ビニルアセトアミド架橋物（2部）およびグリセリン（61部）の混合液を徐々に加えて再度練合した。均一になったことを確認後、クロタミトン（5部）およびインドメタシン（1部）の溶液を徐々に加え均一になるまで練合した。

得られたゾルを成形し密封したのち約20℃下3日間熟成した後、容器から取り出しゲルを指で触ると伸び、強い反発力があった。

## 【0067】

## 実施例5：

## [配合]

アクリル酸ナトリウム／メタクリル酸カリウム＝50／50（モル比）

共重合体	30部
乳酸	0.01部
水酸化アルミニウム	0.01部
ソルビトールポリグリシジルエーテル	0.1部
グリセリン	19.88部

1, 3-ブタンジオール	10部
プロピレングリコール	10部
精製水	30部

## 【0068】

## [処方]

精製水 (30部) にアクリル酸ナトリウム／メタクリル酸カリウム共重合体 (30部) およびグリセリン (19.88部) の混合液を一気に加え均一になるまで充分練合した。つぎに乳酸 (0.01部)、ソルビトールポリグリシジルエーテル (デナコールEX-614B: ナガセ化成工業(株)) (0.1部)、乾燥水酸化アルミニウムゲル (協和化学工業(株)) (0.01部)、1, 3-ブタンジオール (10部) およびプロピレングリコール (10部) の混合液を徐々に添加しつつ練合した。

得られたゾルを成形し密封したのち約20℃下3日間熟成した後、容器から取り出しゲルを指で触ると伸び、強い反発力があつた。

## 【0069】

## 比較例1:

## [配合]

アクリル酸／アクリル酸ナトリウム=30／70 (モル比) 共重合体	4部
グリセリン	74部
硫酸アルミニウム	1部
水酸化アルミナ・マグネシウム	1部
水	16.75部
水酸化ナトリウム	1.25部
カルボキシビニルポリマー	2部

## 【0070】

## [処方]

水 (10部) および硫酸アルミニウム (1部) の混合液に、アクリル酸／アクリル酸ナトリウム共重合体 (「ビスコメート NP-600」: 昭和電工(株)) (4部) とグリセリン (10部) の分散液を加え混合した。重合体が溶解しはじめ増粘

してきたらグリセリン（64部）とカルボキシビニルポリマー（「AQUPEC HV-504E」住友精化(株)）（2部）および水酸化アルミナ・マグネシウム（「サナルミン」協和化学工業(株)）（1部）との混合液を加え、最後に水酸化ナトリウム（1.25部）および水（6.75部）の溶液を徐々に加え、均一になるまで練合した。

得られたゾルを成形し密封したのち約20℃下3日間熟成した後、容器から取り出しゲルを指で触ると、全く反発力はなく、グリセリンがしみだし、ゾルが指についてきてしまった。

#### 【0071】

比較例2：

〔配合〕

ポリアクリル酸	4部
グリセリン	74部
硫酸アルミニウム	1部
水酸化アルミナ・マグネシウム	1部
水	16.75部
水酸化ナトリウム	1.25部
カルボキシビニルポリマー	2部

#### 【0072】

〔処方〕

水（10部）および硫酸アルミニウム（1部）の混合液に、ポリアクリル酸（ $M_w = 400$ 万：アルドリッチ）（4部）とグリセリン（10部）の分散液を加え混合した。重合体が溶解しはじめ増粘してきたらとグリセリン（64部）とカルボキシビニルポリマー（「AQUPEC HV-504E」住友精化(株)）（2部）および水酸化アルミナ・マグネシウム（「サナルミン」協和化学工業(株)）（1部）との混合液を加え、最後に水酸化ナトリウム（1.25部）および水（6.75部）の溶液を徐々に加え、均一になるまで練合した。

得られたゾルを成形し密封したのち約20℃下3日間熟成した後、容器から取り出しゲルを指で触ると、全く反発力はなく、ゾルが指についてきてしまった。

#### 【0073】



## 比較例 3:

## [配合]

ポリアクリル酸ナトリウム	4 部
グリセリン	30 部
硫酸アルミニウム	1 部
精製水	61.5 部
カルボキシビニルポリマー	2 部
ジクロフェナクナトリウム	1 部
水酸化アルミナ・マグネシウム	0.5 部

## 【0074】

## [処方]

硫酸アルミニウム（1部）および精製水（61.5部）の混合液にポリアクリル酸ナトリウム（4部）、グリセリン（13.6部）を加え均一になるまで練合する。つぎにグリセリン（16.4部）、カルボキシビニルポリマー（カーボポール934：NOVEON社）（2部）および水酸化アルミナ・マグネシウム（サナルミン：協和化学工業(株)）（0.5部）の混合液を徐々に加え、さらにジクロフェナクナトリウム（1部）を加えて練合した。

得られたゾルを成形し密封したのち約20℃下3日間熟成した後、容器から取り出しゲルを指で触ると伸び、強い反発力があった。

一方で、得られたゾルを塩ビ製の支持体上にナイフコーターで0.5mmのクリアランスで塗工し、20℃、3日間熟成後、経皮吸収性を測定した。

## 【0075】

試験例：ジクロフェナクナトリウム貼付剤の経皮吸収性

180g～220gのWister系ラットの背中を削毛し、投与量が50mg/kgとなるように実施例3および比較例3の貼付剤を貼着し、時間経過に伴う血中濃度をHPLCにて測定し、血漿中濃度推移を観察した。その結果を表1に示す。

## 【0076】

【表1】

表 1 ジクロフェナクナトリウム貼付剤の経皮吸収性

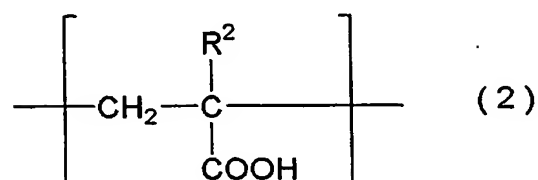
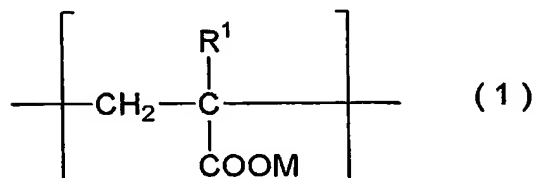
時間(h)	2	4	6	8
実施例3:濃度( $\mu\text{g}/\text{ml}$ プラズマ)	0.28	0.44	0.63	0.85
比較例3:濃度( $\mu\text{g}/\text{ml}$ プラズマ)	0.06	0.08	0.11	0.14

【書類名】 要約書

【要約】

【構成】 繰り返し単位が、一般式（１）および（２）

【化１】



（式中、 $\text{R}^1$  および  $\text{R}^2$  は、各々独立して、水素原子またはメチル基を表わし、 $\text{M}$  は  $\text{NH}_4^+$  またはアルカリ金属を表わす。）

で示され、（１）／（２）＝１００／０～９０／１０（モル比）である（メタ）アクリル酸系重合体（Ａ）、水（Ｂ）、多価アルコール（Ｃ）およびアルミニウム化合物（Ｄ）を含有し、水（Ｂ）の含有量が５～３０質量％である貼付剤用粘着剤組成物およびその製造方法。

【効果】 本発明の貼付剤用粘着剤組成物は、粘着層の骨格間に多量の多価アルコールを含有することができ、それらが離漿することのない安定した基材を形成する。また、本貼付剤用粘着剤組成物を用いた貼付剤は、放出特性、粘着性に優れ、かつ安全性が高い。

【選択図】 なし

## 認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-315257
受付番号	50201637102
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成14年11月 6日

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

## 【特許出願人】

【識別番号】	000002004
【住所又は居所】	東京都港区芝大門1丁目13番9号
【氏名又は名称】	昭和電工株式会社

## 【代理人】

申請人

【識別番号】	100081086
【住所又は居所】	東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口 第2ビル7階 大家特許事務所
【氏名又は名称】	大家 邦久

## 【代理人】

【識別番号】	100117732
【住所又は居所】	東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口 第二ビル7階 大家特許事務所
【氏名又は名称】	小澤 信彦

## 【代理人】

【識別番号】	100121050
【住所又は居所】	東京都中央区日本橋人形町2丁目2番6号 堀口 第2ビル7階 大家特許事務所
【氏名又は名称】	林 篤史

次頁無

特願 2002-315257

出願人履歴情報

識別番号

[000002004]

1. 変更年月日

1990年 8月27日

[変更理由]

新規登録

住所

東京都港区芝大門1丁目13番9号

氏名

昭和電工株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☒ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**